

Cartas al Editor

Acerca de los surfactantes

El surfactante, la crisis y nuestras actitudes como pediatras y neonatólogos

Sr. Editor:

Nos resultaron interesantes el artículo de E. Halac y colaboradores publicado en el número de abril de 2002 de *Archivos Argentinos de Pediatría*¹ y el comentario editorial del Dr. C. Solana en la misma revista.²

Como neonatólogos y docentes con experiencia en el campo de la patología del prematuro y sus enfermedades respiratorias, queremos compartir con los lectores de esta revista una serie de reflexiones.

Aplaudimos los esfuerzos por hacer investigación clínica en nuestro país.

Sin embargo, debemos señalar que cuando se trata de la introducción a la práctica clínica de un nuevo fármaco de tanto valor asistencial, pero a la vez de tanto riesgo potencial, como es el surfactante, nos produce una marcada preocupación ver que los estudios se realizan varios años después de que el producto está en el mercado y no antes de ser aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

En el comentario editorial se expresa satisfacción por la publicación de este primer trabajo acerca del producto (Babyfact®) que hasta ese momento "carecía por completo de bibliografía propia...". Hubiera sido oportuno señalar para los lectores de *Archivos* en el editorial lo inadmisibles que es exponer durante años a los pacientes a una forma farmacéutica de un medicamento de la que se desconocía tanto su eficacia como la potencial existencia de efectos colaterales.

Reiteradamente solicitamos información científica al laboratorio acerca del producto en cuestión y lamentablemente nunca recibimos una respuesta satisfactoria.

Los autores mencionan que el estudio fue financiado por la Fundación Halac, sin apoyo de ninguna compañía farmacéutica. Creemos, sin embargo que es responsabilidad de tales compañías financiar la investigación clínica destinada a comprobar la eficacia y seguridad de sus productos a través de instituciones e investigadores que demuestren una estricta independencia y bajo controles adecuados. Sólo por el gasto en surfactantes el presente estudio costó aproximadamente \$ 600.000 (equivalentes a dólares durante el período de inclusión de pacientes) y esto es, en general, demasiado dinero para ser financiado por fundaciones u otras entidades sin fines de lucro en nuestro país. De otro modo quedaría a cargo del sistema de salud pública o de seguridad social el costo de la evaluación de nuevos medicamentos y esto no nos parece ético ni justo. Nosotros hemos puesto en duda en diferentes oportunidades en forma pública la eficacia de medicamentos no probados.

Ciertos párrafos del editorial parecen destinados a criticar a aquellos que dudaron de la eficacia de los surfactantes nacionales. Al respecto queremos señalar que "la duda" es la

base del progreso científico y "los datos" o la evidencia son la herramienta que debemos emplear y exigir los médicos para tomar nuestras decisiones. El editorial, al afirmar que aquellos que plantearon dudas sobre el producto deberían ahora hacer estudios para demostrar su ineficiencia, "invirtiendo la carga de la prueba". Reiteramos: son los laboratorios los que deben realizar o financiar la investigación para demostrar la utilidad del producto y no los médicos que dudan los que deben hacerla para demostrar que no sirve.

La investigación clínica tiene diversas fases y el "Babyfact®" (producto en cuestión) no cumplió ni está cumpliendo esas fases adecuadamente. Hay sólo un trabajo, de teórica fase 3, sin ninguno publicado de fases 1 y 2 y, en la actualidad, el uso clínico debería acompañarse de una evaluación extendida de riesgos y complicaciones (fase 4). El estricto cumplimiento de estas cuatro etapas, es requisito indispensable en todos los países serios antes del uso clínico de un producto. Recordemos que no es sólo el principio activo de un fármaco sino también los demás elementos que componen la forma farmacéutica los que deberán ser evaluados para establecer su biodisponibilidad y su efecto real; recordemos que el surfactante es un producto biológicamente activo y, por lo tanto, tiene gran variabilidad y capacidad de generar anticuerpos.

Existen varios puntos del trabajo que merecerían ser aclarados:

- Como es sabido, el uso de corticoides prenatales es una estrategia que ha demostrado ser muy eficiente y menos costosa que el surfactante. El estudio no menciona si los pacientes lo recibieron o no. Si la respuesta es negativa, lamentablemente la validez externa del estudio se ve afectada, ya que la tendencia actual es administrar corticoides prenatales a la mayoría de las embarazadas con amenaza de parto prematuro. Si la respuesta es que algunos pacientes lo recibieron y otros no, sin duda estaríamos frente a un factor modificador del efecto que debería haber sido analizado.
- *Población.* De acuerdo con los criterios de inclusión, sólo ingresaron al estudio los prematuros de peso adecuado entre 28 y 35 semanas. Sin embargo, de acuerdo con la *Tabla 1*, los grupos A y C incluyen un 25% de pacientes con una edad gestacional menor de 27 semanas (rango intercuartílico 25/75 = 27 a 35 semanas). También sorprende el peso promedio (1.150 g) para una edad gestacional de 32-33 semanas. El percentilo 50 de peso a las 33 semanas de edad gestacional es 1.950 g. A las 32 semanas, 1.150 g representa el percentilo 3. Por lo tanto, por lo menos el 50% de los pacientes de este estudio son de bajo peso para la edad gestacional y no cumplen con el criterio de inclusión de peso adecuado.

Otro aspecto a mencionar de la población estudiada es su extrema gravedad, debido a que requiere, en promedio, una MAP y FiO₂ muy altas. Esta población es de mayor

gravedad incluso que la que ingresa a un hospital público de derivación como el Hospital Garrahan. Seguramente los autores deben haber asistido durante el mismo período a un gran número de pacientes menos graves. Suponemos que no se incluyeron porque no llenaban alguno de los criterios para entrar en el estudio. Por eso sería adecuado para este, como para todos los trabajos sobre el tema, mencionar el número total de ingresos de prematuros de las mismas edades gestacionales de los del estudio, que se asistieron en el Servicio durante el período en cuestión. Por otra parte, con esta tendencia al bajo peso era de esperar una baja incidencia de enfermedad de membrana hialina grave. Estos aspectos deberían haber merecido algún comentario en la discusión del trabajo original y en el editorial.

- **Dosis de surfactante:** El trabajo menciona que se usaron tres dosis de surfactante en todos los casos. No es frecuente emplear tres dosis de surfactante en los pacientes no trasladados.^{3,4} En el artículo y en el comentario editorial se mencionan beneficios de dosis repetidas. Sin embargo, es importante aclarar que, tanto en los artículos incluidos en la revisión de la Biblioteca Cochrane como otros estudios de surfactante,^{5,6} se utilizan dosis repetidas únicamente en pacientes que no logran bajar sus requerimientos de O₂ o ARM a niveles deseables. En los que responden claramente al surfactante frecuentemente no es necesario repetir dosis. De hecho, rara vez los pacientes que no tuvieron una buena respuesta a dos dosis mejoran al recibir la tercera.^{6,7}

- **Mortalidad:** la mortalidad del estudio se clasificó como mortalidad específica o mortalidad general. La mortalidad específica se definió en forma imprecisa como "mortalidad por causas directamente relacionadas con el SDR-I". Es sabido que la mortalidad relacionada con el SDR se produce precozmente mientras que la mortalidad alejada se relaciona con la infección. Por lo tanto, consideramos que existe una discordancia entre una "mortalidad específica" extremadamente baja (2,2 a 2,3%) y el dato mencionado en el texto de que ningún paciente falleció antes de las 36 horas de vida posnatal.

Si bien el dato de la mortalidad específica es informativo, la mortalidad general es la que realmente jerarquiza los resultados de un estudio. Esta forma de analizar la mortalidad nuevamente pone en duda la validez externa de esta publicación.

No podemos dejar de mencionar el párrafo dedicado a la evaluación de la eficacia y efectividad de los surfactantes conocidos. Allí se menciona una comparación de mortalidades entre datos de 1983 (?) y los actuales, de 14 años después. Consideramos que, para cualquiera que haya seguido los avances de la neonatología en nuestro país, esta comparación es irrelevante.

- **Análisis de secreciones:** No nos queda claro en qué basaron los autores estos cálculos. ¿Qué significa 14/33, 15/31 y 14/36. ¿Qué representan los denominadores?

Por último queremos hacer un comentario con respecto al análisis estadístico del estudio. Algunos de los aspectos a

mencionar son:

Se mencionan más de 15 pruebas estadísticas diferentes, a pesar de lo cual, con los datos aportados, nos resulta imposible reproducir un elemento básico del diseño de un estudio, como es el cálculo del tamaño muestral.

Existe un error de concepto en el *Gráfico 2*, ya que los de este tipo, denominados de "box plot", están diseñados para describir mediana, rangos e intervalo intercuartílico y no desvíos estándares y medias.

Un ensayo clínico de esta envergadura, que implica una intervención durante tres años, debió haber sido evaluado por un comité de monitoreo independiente a través de uno o más cortes denominados "análisis preliminares". El objetivo de estos comités es advertir a los investigadores de la eventual necesidad de suspender el estudio en caso de producirse perjuicios o beneficios excesivos para alguno de los grupos.

En resumen, el trabajo del Dr. Halac debe ser considerado pionero en la evaluación de los surfactantes producidos por laboratorios nacionales para el tratamiento de los recién nacidos de Argentina.

Sin embargo, como hemos expuesto en estos párrafos, consideramos que adolece de errores de diseño y emplea una estrategia clínica cuestionable (¿corticoides prenatales?) que afectan su validez interna y externa.

Entre colegas que habían experimentado ampliamente y en forma adecuada con surfactantes investigados internacionalmente y que posteriormente trabajaron en diversas instituciones donde se utilizaba Babyfact[®] y otros surfactantes nacionales, se generaron múltiples dudas acerca de diferencias de efectos y resultados. Sería más que deseable que las compañías farmacéuticas que desean introducir al mercado surfactantes nacionales, después de pasar las primeras fases de la investigación (1 y 2), organicen y financien estudios que sigan los lineamientos de la medicina basada en la evidencia, si es posible multicéntrico y supervisados por instituciones de reconocida imparcialidad para evitar los sesgos potenciales que podrían derivar de preconceptos individuales.

Seguiremos expresando nuestras dudas en los distintos ámbitos en los que nos toca desenvolvemos respecto de nuevas medicaciones que no se vean acompañadas de publicaciones que permitan la crítica constructiva de los pares.

Es necesario generar evidencia de la más alta calidad para asesorarnos en la toma de decisiones clínicas con nuestros pacientes.

Mientras existan medicaciones o tecnologías insuficientemente evaluadas y se nos exija como único argumento para emplearlas "fe" en el laboratorio que las produce, el ansiado "desarrollo" quedará más y más lejos.

Dres. Diana Fariña* y Nestor Vain**

*Area de Terapia Intensiva Neonatal.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",

**Sanatorios de la Trinidad Palermo y San Isidro.

Buenos Aires.

BIBIOGRAFÍA

1. Halac E, Ottino C, Paisani JM, y col. Estudio clínico de un nuevo surfactante natural de extracción bovina en el tratamiento del sindro-

- me de dificultad respiratoria neonatal. Arch. argent. pediatr 2002; 100 (2):120-129.
2. Solana C. El surfactante en tiempos de crisis. Arch. argent. pediatr 2002, 100 (2):98-102.
 3. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Vermont-Oxford Neonatal Network. Pediatrics 1996; 97(1):1-6.
 4. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1993; 123(5):757-66.
 5. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. En: The Cochrane Library 22/02/1999.
 6. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant—the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency) the role of surfactant. Lancet 1992; 340 (8832):1363-9.
 7. Kallapur S, Ikegami M. The surfactants. Am J Perinatol 2000; 17:335-344.

Argentinos de Pediatría. Como el lector puede apreciar, la nota de los Dres. discute en forma simultánea y por momentos confusa, los conceptos de uno y otro artículo. Me limitaré a responder solamente lo que a mi editorial le pertenece, ya que no puedo, ni quiero hacerlo, en nombre del Dr. Halac en lo concerniente al ensayo clínico.

Agradezco las observaciones de los Dres. Fariña y Vain, más aún tratándose de neonatólogos y docentes de gran experiencia en la materia, como ellos mismos reconocen, pero debo comunicar que no apruebo algunos de sus conceptos.

En primer lugar, quiero recordarles que un comentario editorial es una columna de opinión, subjetiva; por lo tanto, pueden compartirla o rechazarla, pero no admito que me sugieran lo que hubiera sido oportuno que opinara, como ocurre en algún párrafo de la carta.

Por supuesto que manifiesto satisfacción y lo reitero, que por primera vez en nuestro medio se estudie comparativamente la efectividad y calidad de los surfactantes disponibles, especialmente cuando sus costos son tan disímiles, a favor de los surfactantes nacionales. Si las autoridades regulatorias no exigieron que Bayfact® fuera sometido a un estudio clínico previamente a su aprobación fue, en primer lugar, porque resultaba inaceptable realizar un estudio controlado de efectividad a esa altura del conocimiento sobre la utilidad de los surfactantes naturales y en segundo lugar, porque demostraron similitud de la droga con otra ya probada como Natsurf®, el primer surfactante utilizado y aprobado en el país y luego, por ajustarse a los criterios de las Buenas Prácticas de la Fabricación y Control que requiere la ANMAT y que garantiza los estándares de calidad necesarios. Una vez en el mercado, si la bioequivalencia genera dudas y ellas motivan una investigación desde la actividad privada, esto no puede ser criticado sino, muy por el contrario, debe ser aplaudido.

Quisiera saber si existe la misma preocupación con tantísimos otros medicamentos y productos que utilizamos en nuestra práctica diaria, de diferentes marcas y orígenes, no menos importantes en cuanto a sus posibles consecuencias, como la indometacina, las diferentes dopaminas, dobutaminas, prostaglandinas, antibióticos en general, etc. Resulta curioso que, justamente cuando por fin se realiza un estudio tendiente a obtener datos en este sentido, sea tan severamente juzgado. Debe advertirse que con la intención de equipararlo a Babyfact®, nunca se menciona en la carta al producto Natsurf®, el cual como expresé en mi editorial, si fue estudiado antes de su aprobación en un ensayo clínico, cuenta con el aval de investigadores independientes y mundialmente prestigiosos, como los Dres. A. Jobe y R. Notter y fue utilizando durante estos años en múltiples estudios, tanto en animales como en humanos. Esto podría malinterpretarse como encubierta promoción de un producto importado de alto costo (Survanta®), descalificando para ello a los productos nacionales.

Insisto en mi opinión que hasta tanto no surjan nuevas o mejores evidencias, son las únicas que pueden ser tomadas en cuenta y comparto que deben ser los laboratorios medi-

El surfactante, la crisis y el día después: “... todo es según el color del cristal con que se mira...”

Sr. Editor:

En su carta al Editor, los Dres. Fariña y Vain realizan una extensa lista de juicios de valor en relación al estudio del Dr. E. Halac y colaboradores y del comentario editorial que lleva mi firma, publicados en el número de abril de 2002 de *Archivos*

cinales involucrados en esta y tantas otras situaciones similares quienes tomen la iniciativa para que ésta no recaiga injustamente en manos privadas. Precisamente se debe evitar que la evidencia sea la opinión subjetiva de los médicos, como los Dres. Fariña y Vain parecen sugerir que ocurre en su carta, ya que esa es la peor calidad de evidencia, excepto para generar dudas y nuevas investigaciones.

Todos somos reacios al cambio cuando algo funciona. En la Maternidad Sardá hemos utilizado sucesivamente los surfactantes Natsurf®, Babyfact® y Surfactante Richet®, según el laboratorio que ofertó el menor precio en las respectivas licitaciones, mientras que en el Hospital Alemán empleamos Babyfact®, Alveofact® y más recientemente Survanta®, de acuerdo con la decisión comercial de la institución. Espero que esto aleje cualquier duda en cuanto a un interés personal en alguno de ellos, ya que sinceramente considero, al contrario de los Dres. Fariña y Vain, que son todos igualmente efectivos.

En resumen, después de haber utilizado todos los surfactantes naturales existentes en nuestro país y a pesar de los temores que cada cambio suscitó, no encontramos clínicamente la menor diferencia en los resultados clínicos, pero ello no lo podemos demostrar excepto a través de un ensayo clínico como el del Dr. Halac.

Para finalizar, creo que lo más trascendente de esta situación es que quienes deseen continuar utilizando surfactantes importados, se verán beneficiados con la reducción de precios que la competencia produjo, como se aprecia en las licitaciones más recientes llegándose a valores inferiores a los 100 dólares por unidad. Difícil de entender cuando hasta hace un año atrás no bajaban de los cuatrocientos. Quienes utilicen surfactantes nacionales, tendrán la tranquilidad de que sus pacientes están recibiendo un producto confiable. Por mi parte y mientras no surjan nuevas evidencias, emplearé el que mi hospital me provea, pues como expresara en mi comentario editorial, lo importante es que todos los pacientes que lo necesitan, reciban el surfactante en tiempo y forma, para no transformarse en las víctimas inocentes de esta crisis.

Dr. Claudio Solana

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
csolana@intramed.net.ar

Sr. Editor:

Si bien las cartas al editor y sus respuestas no pueden convertirse en un diálogo sin fin, creemos necesaria una contestación a algunos de los conceptos enunciados en la carta del Dr. Solana.

Nos sentimos con derecho a opinar que era oportuno usar una excelente tribuna como es un editorial de *Archivos* para mencionar que los ensayos clínicos de fase 3 deben hacerse antes de la aparición de los fármacos en el mercado. Si bien nunca hubiéramos planteado un estudio de efectividad (contra placebo), consideraríamos más apropiado que nuestras autoridades exigieran a los nuevos medicamentos – más aún en productos biológicos de alta variabilidad – un ensayo de comparación con el estándar actual antes de permitir su venta. Seguiremos cuestionando que por “similitud de fármaco”, un surfactante pueda obtener en nuestro país una licencia y tampoco confiamos ciegamente en la calidad y continuidad del control que deberían proveer los entes oficiales.

En respuesta a la pregunta del Dr. Solana, nuestra preocupación efectivamente se extiende a muchos otros medicamentos incluidos, entre otros, los mencionados por él, cosa que hemos hecho pública en reiteradas ocasiones y que, por otra parte, es compartida por innumerables miembros de la comunidad médica.

Al Dr. Solana le resultó curioso que este trabajo fuera severamente juzgado por nosotros. En realidad nos hemos limitado a efectuar una evaluación crítica de la literatura, como solemos hacer con los distintos artículos que leemos. Nuestra primera carta fue motivada por múltiples observaciones extensamente señaladas en la misma.

Es gratificante que los Dres. Jobe y Notter hayan evaluado positivamente algunas vez muestras de Natsurf®. Esto no implica, sin embargo, que el producto mantenga una calidad uniforme de elaboración a lo largo del tiempo. Hasta lo que conocemos, ningún surfactante nacional pasó la prueba de un ensayo clínico controlado, de tamaño adecuado, bien diseñado y de resultados confiables.

Es verdad que preconizamos el uso de surfactantes y otras drogas cuya efectividad haya sido seriamente comprobada. Sin embargo queremos aclarar que no tenemos, ni tuvimos vinculación alguna ni intereses comerciales con ninguna de las compañías farmacéuticas, por lo cual nos consideramos totalmente objetivos. Nosotros también, con nuestros respectivos grupos médicos, hemos usado varias marcas de surfactante. Algunas nos generaron dudas. Al contrario de lo que el Dr. Solana recomienda, las importantes deficiencias que señalamos en la investigación del Dr. Halac no nos permiten quedarnos tranquilos en relación con la efectividad de los surfactantes nacionales. Nos alegramos de presentar dudas sobre éste y otros productos, ya que tal como el Dr. Solana reconoce y nosotros aplaudimos, esto podría generar investigaciones que esperamos resulten factibles, confiables y de buena calidad.

Festejamos la caída de los precios de los surfactantes importados que suponemos tiene varios motivos, además

de la competencia. Nada que se mantenga en dólares al mismo precio que antes de la crisis podría venderse masivamente en la Argentina y es claro que los laboratorios son compañías con fines de lucro.

Compartimos el deseo del Dr. Solana de que todos los niños de nuestro país que lo necesiten puedan recibir surfactante. Si éste es de buena calidad, comprobada científicamente por trabajos sólidos, mucho mejor.

Dres. Diana Fariña y Néstor Vain

Sr. Editor:

Me dirijo a Ud. en relación con el artículo "Estudio clínico de un nuevo surfactante natural de extracción bovina en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal" de los Dres. Halac y col.¹ publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* 100(2):120-129 del mes de abril del corriente y al Comentario Editorial correspondiente.² Su lectura nos ha dejado perplejas.

En el Comentario Editorial, el Dr. Solana reafirma que en nuestro país y hasta la fecha se han usado los productos locales sin ningún tipo de aval bibliográfico y se lamenta que un laboratorio haya descartado el producto nacional por ser poco rentable. En realidad el producto mencionado es poco rentable porque la comunidad médica responsable dudó en comprar productos biológicos que carecían de los avales que la investigación científica sería le otorga a los compuestos para uso en medicina humana. Los únicos avales que el Dr. Solana le otorga a uno de los productos figuran en la bibliografía como "no publicados"...

En el trabajo, los autores despliegan una erudición estadística tan enciclopedista como innecesaria. En el magma de nombres de pruebas se olvidaron de dar los datos mínimos necesarios para poder establecer cuál era el sustento sobre el cual calcularon el tamaño de la muestra. Demasiada estadística puede confundir hasta a los mismos autores. Como ejemplo, en el mismo párrafo citan que considerarían como diferencia estadísticamente significativa a una $p=0,001$ y que el nivel α para el supuesto cálculo del tamaño de muestra es de 0,05. ¿Cuál de los dos es el que finalmente se utilizó?

Los autores incluyeron niños entre las 28 y las 35 semanas. Tomaron las edades gestacionales porque, según ellos, el peso era un dato poco fidedigno en los pacientes derivados. Sorprende la seguridad en la determinación de la edad gestacional. Internacionalmente la convención es dividir a los niños por peso de nacimiento, ya que este es un dato concreto con poco margen de error. La edad gestacional es

un dato frecuentemente ausente y, cuando está presente, muchas veces es muy dudoso. La exactitud no ha podido ser demostrada ni siquiera en aquellos casos en los que se sabe fehacientemente el momento de la concepción.³ Pero lo que más sorprende es que, por criterio de inclusión, los niños deberían haber tenido no más de 24 horas ¿Cuánto puede cambiar el valor del estudio si se tomara el peso al ingreso que es, además, un dato totalmente objetivo?

Aquellos que, como las que suscribimos, somos malpensados, vemos en el uso del dato "Edad gestacional" una manera de no poder corroborar las estadísticas, ya que la provincia y la nación comunican los nacimientos por peso y no por edad gestacional.

A pesar de esto, hagamos un ejercicio teórico, tomando como base los datos de la literatura sobre el uso de surfactante.

Se incluyó en el estudio un total de 462 pacientes. De éstos, 384 tenían ≤ 33 semanas y seguramente, pesos inferiores a los 1.750 gramos. De hecho, es probable que la mayoría de la población tuviera peso inferior a los 1.500 gramos, ya que la media para todo el grupo estudiado fue de alrededor de 1.150 g. Además, es raro que muchos niños con pesos >1.500 g requieran surfactante, salvo que en ningún caso se haya usado maduración pulmonar con corticoides, dato llamativamente ausente en la presentación.

Esta población representa alrededor del 1% de todos los partos. La provincia de Córdoba tiene un promedio de 53.400 nacimientos anuales.⁴ De éstos, en el año 2000, 519/53.191 fueron <1.500 g. Esto representa el 0,97%. Es decir que, al igual que en el resto del país, alrededor del 1% de todos los nacidos vivos pesa menos de 1.500 g.

En general, el 3,5% de los niños con pesos inferiores a 1.500 g requiere surfactante. Es decir que, entre los ± 530 nacidos en la provincia de Córdoba en un año, deberían requerir surfactante unos 185 pacientes <1.500 g. Si en el servicio del Dr. Halac se asignaron aleatoriamente 374 niños en 3 años, hubo unos 124 pacientes-año que recibieron surfactante. Eso representaría un 65% de todos los que pesaban menos de 1.500 g nacidos en la provincia.

Pero, además de lo que resulta interesante en cuanto a la habilidad para centralizar la atención de pacientes prematuros en una sola unidad, la estadística empleada es todavía más engorrosa de entender.

A lo largo de los años, los médicos nos hemos ido acostumbrando al uso de estadísticas más complejas, pero al mismo tiempo, más sólidas. Muchos de nosotros hemos realizado estudios especiales en diseño de trabajos y en estadística. Otros hemos asociado a estadígrafos a nuestras unidades con el objetivo de lograr mejor aval para los trabajos. Pero el hecho de usar estadísticas es para dar transparencia y peso a los trabajos. No para confundir al observador. El despliegue de pruebas y el lenguaje utilizado para describir los resultados parece más destinado a ocultar datos que a revelarlos.

Por último, pero no menos trascendente, los 3 grupos de pacientes participaron en un ensayo clínico. En 2 de los 3, el tratamiento utilizado puede catalogarse de "experimental". Sólo a los pacientes del grupo del surfactante en estudio (Baby Fact[®]) se les pidió el consentimiento. Nos resultaría

ilustrativo que el Dr. Halac explicara en virtud de qué variación internacionalmente avalada se obvió la solicitud de consentimiento previo a los pacientes objeto de un trabajo experimental.

El progreso de la ciencia en la Argentina requiere seriedad. La industria nacional se defiende garantizando que el producto sea bueno y que su desarrollo y elaboración cumplan con todos los requisitos internacionalmente aceptados. Los estudios clínicos como el que aquí cuestionamos dejan más dudas que certezas y le hacen un flaco favor a la industria nacional de productos biomédicos.

Dra. Isabel Kurlat

Jefe de División Neonatología

Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA.

Lic. María del Carmen Iannella

Estadística

BIBLIOGRAFÍA

1. Halac E, Ottino C y col. Arch. argent. pediatr 2002; 100(2):120-129.
2. Solana C. El surfactante en tiempos de crisis. Arch. argent. pediatr. 2002; 100(2):99-101.
3. Donovan EF, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Verter J, Wright LL, Korones SB, Bauer CR, Shankaran S, Stoll BJ, Fanaroff AA, Oh W, Lemons JA, Stevenson DK, Papile LA. Inaccuracy of Ballard scores before 28 weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1999; 135(2 Pt 1):147-52.
4. Nacidos vivos, defunciones totales, según grupos de edad y maternas, por división político-administrativa de residencia. Argentina año 2000. Marzo 2002 Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias. Subsecretaría de Relaciones Sanitarias e Investigación en Salud. Dirección de Estadística e Información de Salud.

primer producto aprobado como medicamento y empleado en nuestro país en miles de pacientes con excelentes resultados, tiene un estudio clínico publicado en esta misma revista en el año 1992,² aun antes de su venta comercial. Ahora, si la Dra. Kurlat no reconoce como publicación a los trabajos de *Archivos Argentinos de Pediatría*, esa es otra historia. Los otros avales "no publicados" que mencioné,^{3,4} son evaluaciones independientes de investigadores de la dimensión de A. Jobe y R. Notter, cuya importancia reside en confirmar las propiedades tensioactivas y sus efectos en animales prematuros de Natsurf[®], pero que no fueron estudios diseñados para ser publicados, sino tan sólo pruebas voluntarias que solicitó el mismo laboratorio que lo producía (Sintyal[®]) para confirmar su calidad y que obtuvieron excelentes resultados comparativos con otros surfactantes.

Con respecto a la conclusión a la que livianamente llegan las autoras de la carta atribuyendo la baja rentabilidad de los surfactantes nacionales a que la comunidad médica "responsable" dudó en comprarlos, les debo aclarar que fue justamente todo lo contrario. Natsurf[®] y BabyFact[®] eran los surfactantes más empleados en el país hasta antes de la crisis económica de diciembre de 2001; el primero de ellos fue discontinuado por la empresa multinacional que adquirió Sintyal[®] por no encuadrarse con su línea de productos y el segundo, por haber continuado a riesgo siendo el principal proveedor del Estado y los gobiernos provinciales, a pesar de las deudas enormes contraídas, mientras otros laboratorios se cuidaron de hacerlo. Prueba de esto es la reciente licitación nacional de surfactante que ganó otro laboratorio argentino (Richet[®]), a un valor muy económico y en la que no se presentó la principal competencia extranjera, mientras sí lo hizo en Chile donde obtuvo la licitación con cifras más bajas aún. ¿Será el famoso riesgo país?

Quiero finalizar expresando mi acuerdo con lo escrito por el Dr. P. de Sarasqueta en su carta al editor.⁵ Coincido que el Estado debe asegurar que todos los pacientes que requieren surfactante lo reciban. ¿Quién podría oponerse a esta premisa? También debería hacer lo mismo con otros aspectos de la salud pública, como la alimentación de los sectores indigentes, la educación, la seguridad, la justicia, etc. Pero cuando ese Estado no cumple su parte del contrato social, no podemos quedarnos en la denuncia o la protesta solamente sino que, como agentes de salud, debemos adoptar con creatividad y valentía las propuestas que mejor satisfagan a nuestros pacientes con los pocos recursos de los que disponemos, tratando justamente de disminuir la inequidad que esta crisis produce. El programa de compras de medicamentos por parte del Ministerio de Salud ayuda a paliar en parte esta situación y aunque la Dra. Kurlat deba emplear en su Hospital el surfactante que el Estado le provea y no el que ella prefiere, aun en contra de sus argumentos de "comunidad médica responsable", no dude que sus pacientes se lo agradecerán.

Dr. Claudio Solana

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Sr. Editor:

Deseo hacer algunos comentarios en relación al segundo párrafo de la carta de la Dra. Kurlat y la Lic. Iannella publicada en este mismo número de *Archivos* pues se refiere a mi comentario editorial "El surfactante en tiempos de crisis"¹ y contiene inexactitudes que no puedo admitir sin responderles.

Es falso que los surfactantes nacionales hayan sido empleados sin ningún aval científico, pues Natsurf[®], el

BIBLIOGRAFÍA

1. Solana C. El surfactante en tiempos de crisis. Arch. argent. pediatr 2002; 100(2):99-101.
2. Solana C, Osio C, Lujan S y col. Surfactante pulmonar exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina severa: efectos agudos. Arch. argent. pediatr 1993; 91:65-72.
3. Notter R. Surface tension properties and adsorption studies of Natsurf. Datos no publicados.
4. Jobe A. Natsurf compared against Survanta and sheep surfactant in 27 days preterm rabbits. Datos no publicados.
5. de Sarasqueta P. Carta al Editor. Arch. argent. pediatr 2002; 100(3):268.

Sr. Editor:

Agradezco a los Dres. Vain (a quien conozco y sé de su nivel profesional, ya que es mi amigo personal) y a los demás el interés en haber releído y desmenuzado un trabajo que demoró dos años en ver la luz. Seguir dudando del mismo es colocar a los Editores de Archivos en un brete difícil de zanjar.

Me limitaré a explicitar de una vez por todas que el propósito del trabajo es la evaluación de un nuevo producto, atento a que la misma no se había realizado antes. No constituye un aval o un endoso de la comunidad médica, ni pretende denostar al surfactante de marca registrada que los Dres. Vain, Fariña y Kurlat avalan en sus charlas y conferencias en Buenos Aires y en Córdoba (donde las he escuchado). Simplemente no encontramos efectos mejores ni peores para los pacientes, pero sí el costo unitario era, en ese entonces, bastante menor. No acuerdo con la Dra. Kurlat en que las marcas sucedáneas hayan desaparecido por el hecho que la comunidad médica (*¿porteña?*) les haya negado su favor, sino por variables aleatorias desligadas de su mérito como producto. Si tanto pretenden conocer sobre nuestra provincia, deberían saber que los tres hospitales públicos que asisten a más de 12.000 neonatos anuales en la Ciudad Capital, y a otro tanto en el interior, utilizan el surfactante de laboratorios Richet por su mejor cotización económica que el Survanta de Abbott. Por la misma razón, en muy pocos centros hemos podido implementar la tan ansiada profilaxis de VRS con Synagis en prematuros con displasia broncopulmonar, lo que no equivale a negar sus bondades.

Sólo dos observaciones más: en la página 121 del trabajo publicado, bajo el subtítulo "Población" se menciona que los neonatos incluidos en el estudio nacieron en el servicio

pero también se incluyeron los derivados de otros centros. En ese entonces, y antes de su cierre definitivo, nuestra Institución asistía a 3.500 neonatos anualmente, población ésta visiblemente sesgada ya que se conforma sobre la base de gran número de derivaciones desde el interior provincial y demás provincias vecinas. El Dr. Vain puede dar fe de este hecho; por eso, los "ejercicios teóricos" son peligrosos si no se revisten de un acabado conocimiento de la realidad.

La segunda y última observación: me precio de conocer desde adentro la bioestadística. Mala cosa para la Lic. Iannella el comprometerse en el análisis de un trabajo sin siquiera haberme pedido los datos crudos y el porqué de las pruebas utilizadas; por cierto no pretenden dejar nada en la oscuridad como ella acusa, sino más bien dejar todo en claro; de lo contrario no podría haber efectuado las críticas inocentes que formula.

Otra cosa más, Bazerque y Tessler (Método y técnicas de la investigación clínica, Ediciones Toray, BsAs, 1982) siguen considerando al experto en estadística como "estadígrafo" reservando el término estadístico-a para las pruebas de hipótesis y demás cálculos. Parece loable seguir este consejo, avalado hasta 1990 por la Real Academia aunque su último diccionario permita la sinonimia entre ambos términos pero describiendo a estadístico al referido a las pruebas de cálculo.

En cuanto a las opiniones referidas al editorial, no me cabe a mí detenerme sobre ese punto. Muchas gracias por vuestro interés.

Dr. Eduardo Halac